

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 0 771 799 A1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
07.05.1997 Patentblatt 1997/19

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 473/00, A61K 31/52

(21) Anmeldenummer: 96117155.0

(22) Anmeldetag: 24.10.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

LT LV SI

(30) Priorität: 06.11.1995 DE 19541264

(71) Anmelder: BAYER AG  
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:

- Niewöhner, Ulrich, Dr.  
42929 Wermelskirchen (DE)
- Bischoff, Erwin, Dr.  
42115 Wuppertal (DE)
- Hütter, Joachim, Dr.  
42349 Wuppertal (DE)
- Perzborn, Elisabeth, Dr.  
42327 Wuppertal (DE)
- Schütz, Helmuth, Dr.  
42115 Wuppertal (DE)

(54) **Purin-6-one-Derivate**

(57) Purin-6-on-derivate werden hergestellt, indem man entsprechend substituierte Imidazol-carboxamide acyliert und anschließend zu den Purinen cyclisiert. Die Purin-6-on-derivate eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Gefäßsystems sowie des Urogenitalsystems.

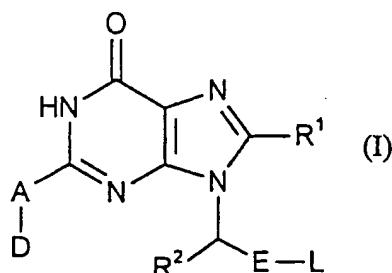
EP 0 771 799 A1

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft Purin-6-on-derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von cardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems.

5 Phosphodiesterasen (PDE's) spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation des intrazellulären cGMP und cAMP-Spiegels. Von den bisher beschriebenen Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen PDE I bis PDE V [Nomenklatur nach Beavo and Reifsnyder (vgl. Beavo, J.A. and Reifsnyder, D.H.: Trends in Pharmacol. Sci 11, 150 - 155 (1990))] sind die Ca-Calmodulin aktivierte PDE I, die cGMP stimulierbare PDE II und die cGMP spezifische PDE V im wesentlichen 10 für den Metabolismus von cGMP verantwortlich. Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung dieser cGMP metabolismierenden PDE's im Gewebe sollten selektive Inhibitoren je nach Gewebsverteilung des entsprechenden Isozyms die c-GMP-Spiegel im entsprechenden Gewebe anheben. Dieses kann zu einer spezifischen antiaggregatorischen, antispastischen, gefäßdilatierenden, und/oder antiarrhythmischen Wirkung führen.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt Purin-6-on-derivate der allgemeinen Formel (I)



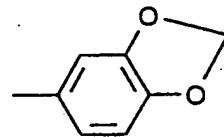
in welcher

- 30 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht;
- 35 R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder -OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> substituiert ist, worin
- 40 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Formyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)<sub>a</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> substituiert ist, worin
- 45 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 50 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Formyl, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- 55 R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder
- R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> einen Rest der Formel -(CO)<sub>b</sub>-T-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -CO-R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> bedeuten, worin

- b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist
- T geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet oder im Fall b ≠ 0 auch eine Bindung bedeuten kann,
- 5 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind
- 10 R<sup>10</sup> einen gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls auch über die N-Funktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl oder Hydroxy substituiert sein kann,
- 15 R<sup>11</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 20 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
oder
- 25 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O oder einen Rest -NR<sup>14</sup> enthalten kann, und der gegebenenfalls durch Carbonyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,  
worin
- 30 R<sup>14</sup> Wasserstoff, Carbonyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
und
- 35 R<sup>5</sup> Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,
- 40 D und L gleich oder verschieden sind und für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V)<sub>c</sub>-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> und/oder -OR<sup>17</sup> substituiert sind,  
worin
- 45 C eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 50 V einen Rest der Formel -CO oder -SO<sub>2</sub> bedeutet,
- R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,
- 55 R<sup>17</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3

Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $(V')_d\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$  substituiert sind,  
worin

- 5           d           die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist.
- 10           $\text{R}^{18}$  und  $\text{R}^{19}$     die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- 15           $V'$         die oben angegebene Bedeutung von V hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
und/oder  
die unter D aufgeführten Ringsysteme  
gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen sub-  
stituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis  
zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $\text{-NR}^{20}\text{R}^{21}$  substituiert ist,  
worin
- 20           $\text{R}^{20}$  und  $\text{R}^{21}$     gleich oder verschieden und die oben angegebene Bedeutung von  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  haben;  
oder
- 25          D         für einen Rest der Formel
- 30          steht  
und
- 35          E         für einen Rest der Formel  $-\text{CH}_2\text{-Y-Z-}$  steht,  
worin
- 40          Y         eine Bindung oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,  
Z         eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,



und deren Tautomere und Salze.  
Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

45          Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwas-  
serstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie bei-  
spieleweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoësäure,  
oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

50          Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen stereochemischen Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereo-  
merengemische. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoiso-  
mer einheitlichen Bestandteile trennen.

55          Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen partiell ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispieleweise seien genannt: Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Thienyl, Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Thienyl, Indolyl, Furyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
in welcher

- 5      R<sup>1</sup>      für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht.
- 10     R<sup>2</sup>      für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder O-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> substituiert ist,  
      worin
- 15     R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>      gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)<sub>a</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> substituiert ist,  
      worin
- 20     a      eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 25     R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff Formyl, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
      oder
- 30     R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup>      geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist  
      oder
- 35     R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup>      einen Rest der Formel -(CO)<sub>b</sub>-T-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -CO-R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> bedeuten, worin  
      b      die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist
- 40     T      geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet oder im Fall b ≠ 0 auch eine Bindung bedeuten kann,
- 45     R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>      die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind
- 50     R<sup>10</sup>      Morpholinyl, Imidazolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl bedeutet, die gegebenenfalls, auch über die N-Funktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl oder Hydroxy substituiert sein können,
- 55     R<sup>11</sup>      geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 60     R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
      oder
- 65     R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>      gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, Imidazolyl-, Piperidinyl-, Piperazinylring bilden, die, gegebenenfalls auch über die Stickstofffunktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, das seiner-

seits durch Carboxy, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,  
und

5 R<sup>5</sup> Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,

10 D und L gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyridinyl, Thienyl, Indolyl oder Furyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V)<sub>c</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> und/oder -OR<sup>17</sup> substituiert sind,  
15 worin

c eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

V einen Rest der Formel -CO oder -SO<sub>2</sub> bedeutet,

20 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,

25 R<sup>17</sup> Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrryl oder Pyrimidyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V')<sub>d</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> substituiert sind,  
30 worin

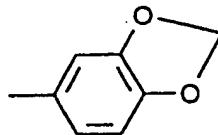
35 d die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

V' die oben angegebene Bedeutung von V hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

40 R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,  
und/oder

45 R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> die unter D aufgeführten Ringsysteme  
gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> substituiert ist,  
worin

50 R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,  
oder D für einen Rest der Formel



55 steht,

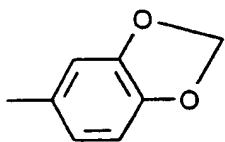
E für einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-Y-Z- steht,  
worin

	Y	eine Bindung oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,
	Z	eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
5	und deren Tautomere und Salze.	Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher
10	R <sup>1</sup>	für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
15	R <sup>2</sup>	für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup> oder O-SO <sub>2</sub> R <sup>5</sup> substituiert ist, worin
20	R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>	gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Wasserstoff, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(CO) <sub>a</sub> -NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup> substituiert ist, worin
25	a	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
30	R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Formyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
35	R <sup>3</sup> und/oder R <sup>4</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist oder
40	R <sup>3</sup> und/oder R <sup>4</sup>	einen Rest der Formel -(CO) <sub>b</sub> -T-NR <sup>8</sup> R <sup>9</sup> , -CO-R <sup>10</sup> , -SO <sub>2</sub> R <sup>11</sup> oder -SO <sub>2</sub> NR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> bedeuten, worin die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist
45	R <sup>8</sup> und R <sup>9</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet oder im Fall b ≠ 0 auch eine Bindung bedeutet kann,
50	R <sup>10</sup>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl bedeutet, die, gegebenenfalls auch über die N-Funktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy carbonyl, Carboxyl oder Hydroxy substituiert sein können,
55	R <sup>11</sup>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
R <sup>12</sup> und R <sup>13</sup>		gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
	R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>	gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl-, Morphinyl-, Imidazolyl, Piperidinyl-

oder Piperazinylring bilden, die, gegebenenfalls auch über die Stickstofffunktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, das seinerseits durch Carboxy, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann  
und

- 5            R<sup>5</sup>            Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10          A            für eine Ethenyl (-Vinyl) oder eine Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,  
              worin
- 15          D und L      gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Indolyl oder Pyridyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Carboxy, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V)<sub>c</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> und/oder -OR<sup>17</sup> substituiert sind,  
              worin
- 20          c            eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- V            einen Rest der Formel -CO oder -SO<sub>2</sub> bedeutet,
- 25          R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>      gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,
- R<sup>17</sup>            Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist  
              und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Phenyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V')<sub>d</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> substituiert sind,  
              worin
- d            die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 40          V'            die oben angegebene Bedeutung von V hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup>      die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,  
              und/oder
- 45          D            gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> substituiert ist,  
              worin
- 50          R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup>      gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,
- D            für einen Rest der Formel

5



steht,

10

E für einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-Y-Z- steht,  
worin

15

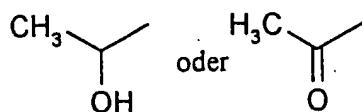
Y eine Bindung oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,  
Z eine Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet

und deren Tautomere und Salze:

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
20 in welcher

L für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert ist, R<sup>1</sup> für Wasserstoff,  
Methyl oder Ethyl steht und R<sup>2</sup> für CH<sub>3</sub>, Isopropyl oder für die Gruppen

25



30

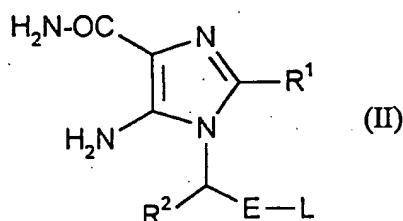
steht.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)  
gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

[A] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

40



45

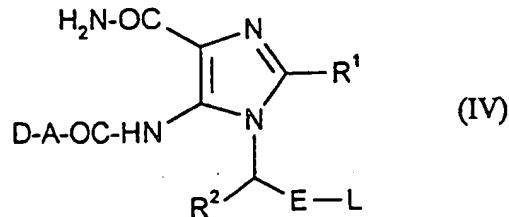
in welcher  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, E und L die angegebene Bedeutung haben,  
50 durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

D-A-CO-Cl

(III)

55

in welcher  
A und D die angegebene Bedeutung haben,  
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base,  
in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



10

in welcher  
A, D, E, L, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben,  
überführt,  
und in einem zweiten Schritt in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base cyclisiert,  
oder

15

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



20

in welcher  
D und A die oben angegebene Bedeutung haben und  
R<sup>22</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht  
in Alkoholen und in Anwesenheit einer Base direkt umsetzt,  
und gegebenenfalls die unter R<sup>2</sup> aufgeführten Substituenten durch Folgereaktionen wie Acylierung, Oxidation,  
Substitution und/oder Reduktion einführt bzw. derivatisiert,  
und ebenso die oben unter D und L aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden einführt und/oder variiert.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

30

35

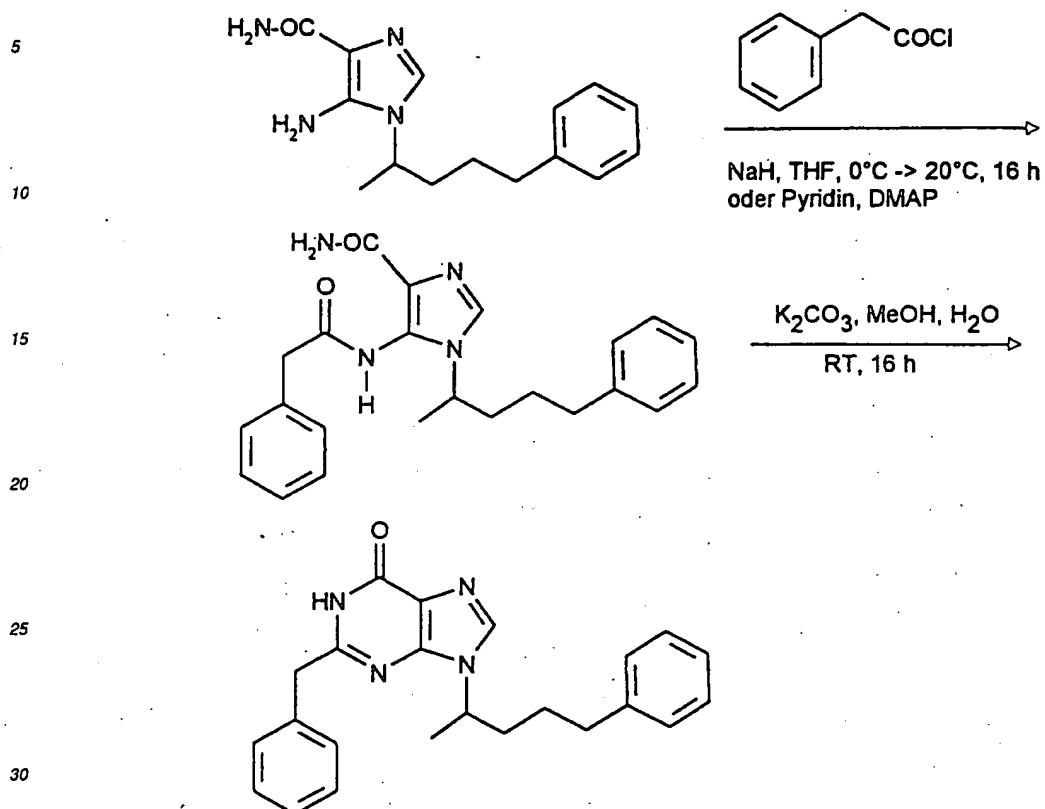
40

45

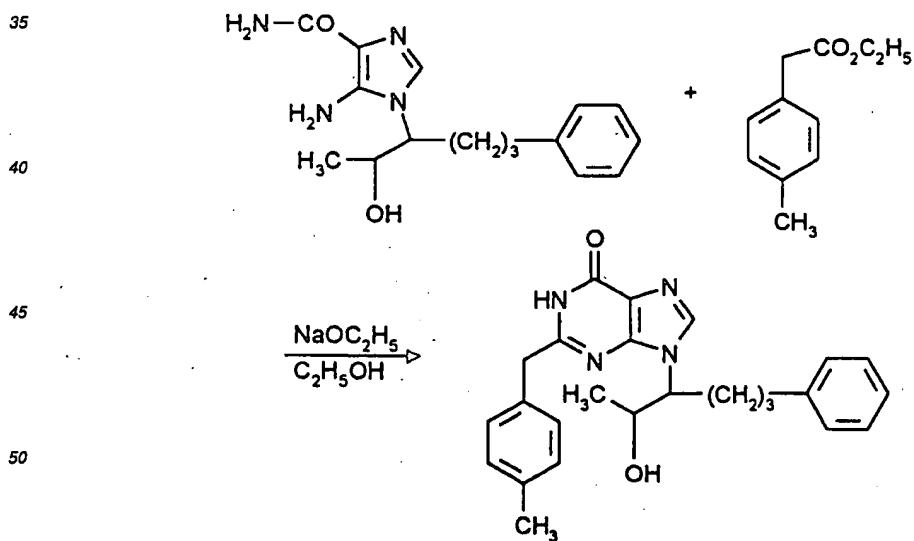
50

55

[A]



B1



55 Für den ersten Schritt des Verfahrens [A] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether oder Toluol, Hexamethylphosphorsäuretriamid und Pyridin. Selbstverständlich ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol und Pyridin.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder

Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1,2 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

5 Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 100°C.

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Als Lösemittel für die Cyclisierung eignen sich die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt

10 Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen eignen sich für die Cyclisierung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

Bei der Durchführung der Cyclisierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 2 bis 6 mol, bevorzugt von 3 bis 5 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (IV), eingesetzt.

20 Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 160°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels durchgeführt.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die oben aufgeführten Alkohole, wobei Ethanol bevorzugt ist.

25 Als Basen für das Verfahren [B] eignen sich Alkoholate, wie beispielsweise Natriummethanolat, -ethanolat, -isopropylat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natriummethanolat.

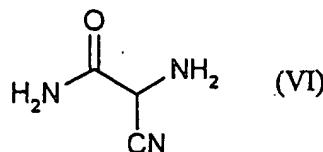
Die Base wird in einer Menge von 2 mol bis 8 mol, bevorzugt von 3 mol bis 6 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

30 Die Ketone werden ausgehend von den entsprechenden Hydroxyverbindungen nach bekannten Methoden (Swern-Oxidation oder Colling-Oxidation) hergestellt.

Die Variationen der Substituenten an den Aromaten werden nach bekannten Methoden durchgeführt.

Die enantiomerenreinen Verbindungen sind nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Chromatographie der racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auf chiralen Phasen oder durch die Verwendung chiraler Ausgangsverbindungen zugänglich.

35 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man 2-Amino-2-cyanoacetamid der Formel (VI)

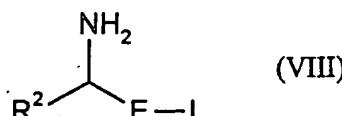


45 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

50  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
umsetzt und in einem zweiten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

R<sup>2</sup>, E und L die angegebene Bedeutung haben,  
in inerten Lösemitteln umsetzt.

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Dimethoxyethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Acetonitril.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +180°C, bevorzugt von +30°C bis +150°C durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck zu arbeiten (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindung der Formel (VI) ist bekannt [vgl. F.I. Logemann, G. Shaw, Chemistry and Industry, 1980 (13), 541-542].

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (VII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Amine der allgemeinen Formel (VIII) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vgl. L.R Krepki et al., Synthesis, 1986, 301-303].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem differenzierten Anstieg von c-GMP. Eine Erhöhung des c-GMP-Spiegels, kann zu einer antithrombotischen, vasodilatorischen und/oder antiarrhythmischen Wirkung führen. Die differenzierende Wirkung wird von der Verteilung der Isoenzyme im Gewebe mitbestimmt.

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor) und ANP (atrial natriuretic peptide), die den cGMP-Spiegel steigern.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von cardiovasculären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, neuronaler Hypertonie, stabiler und instabiler Angina, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorischen und ischämischen Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass eingesetzt werden. Die relaxierende Wirkung auf glatter Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Impotenz und Inkontinenz. Weiterhin können sie auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben.

#### Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die c-GMP stimulierbare PDE II, die c-GMP hemmbar PDE III und die cAMP spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca<sup>2+</sup>-Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ<sup>R</sup> Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq <sup>3</sup>HcAMP oder <sup>3</sup>HcGMP enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10<sup>-6</sup> mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat <sup>3</sup>HcAMP verwendet und dem Ansatz 10<sup>-6</sup> mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca-Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch CaCl<sub>2</sub> 1 µM und Calmodulin 0,1 µM zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50% vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [<sup>3</sup>H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [<sup>3</sup>H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE2 wurde der [<sup>3</sup>H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10<sup>-6</sup> M

cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE1 wurden Calmodulin  $10^{-7}$  M und CaCl<sub>2</sub> 1µM zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE5 wurde mit dem [<sup>3</sup>H] cGMP SPA assay gemessen.

Inhibition der Phosphodiesterasen in vitro				
Bsp.-Nr.	PDE I IC <sub>50</sub> [nM]	PDE II IC <sub>50</sub> [nM]	PDE V IC <sub>50</sub> [nM]	
1	500	200	300	
33	3000	100	800	
34	~500	20	500	
69	3000	60	500	
80	100	80	1000	
82	100	20	500	
83	300	20	500	
84	100	20	1000	
100	1000	4	1000	
121	500	3	1000	
122	500	4	1000	
138	500	1	500	

Die Verbindungen wurden auf antihypertensive Aktivität am narkotisierten Schwein untersucht.

Die erektionsauslösende Wirkung wurde am narkotisierten Kaninchen gemessen. (C.G. Stief et al. World Journal Urology 1990, S. 233-236).

Die Substanzen wurden in Dosierungen 0,03 bis 10 mg/kg direkt in den Corpus cavernosum, intraduodenal, rektal, oral, transdermal oder intravenös appliziert.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame

Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

#### Ausgangsverbindungen

1.) Die Amine (Formel VII / R<sup>2</sup> = Alkyl) werden aus den entsprechenden substituierten Phenethylhalogeniden durch Addition an den entsprechenden β-Ketoester, Verseifung und Decarboxylierung und reduktiver Aminierung der entsprechenden Ketone mit Natrium-cyanoborhydrid [vgl. Lane, Synthesis, 1975, 135-146] hergestellt.

2.) Die Hydroxyamine (Formel VII / R<sup>2</sup> = Hydroxy subst. Alkyl) werden in einer Eintopfreaktion aus einem Aldehyd oder Keton durch Addition von Trimethylsilylcyanid, Umsetzung der entsprechenden silylierten Cyanhydrine mit

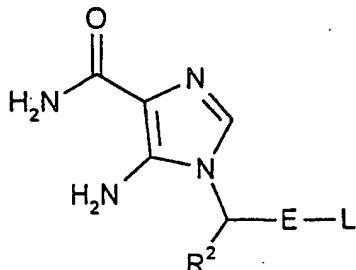
Grignardreagenzien und Reduktion der Imine mit Natriumborhydrid hergestellt [vgl. Krepki, Jensen, Heilmann, Rasmussen, Synthesis, 1986, 301-103].

3.) 1-substituierte 5-Amino-imidazol-carboxamide (Formel (II))

5

10

15



Synthese aus 2-Amino-2-cyano-acetamid (I.I. Logemann und G. Shaw, Chem. Ind. (London) 541, 1980) und dem entsprechenden Amin (siehe 1.) bzw. Hydroxyamin (siehe 2.) nach P.R. Birkett, C.B. Chapler und G. Mackenzie, Synthesis 1991, 157-159 oder G. Shaw, R.W. Warrener, N.D. Butler und R.K. Ralph, J. Chem. Soc. 1959, 1644-1655.

20

Herstellungsbeispiele

Darstellung der Purin-6-one

25

Methode A:

22 mmol 1-substituiertes-5-amino-imidazol-4-carboxamid werden mit 1,76 g (44 mmol) Natriumhydrid (60%ig) in 300 ml abs. THF 30 Minuten refluxiert. Nach dem Abkühlen auf 0°C werden 40 mmol des entsprechenden Säurechlorids in 50 ml abs. THF zugetropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach zutropfen von 20 ml Methanol einrotiert. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gemisch) gereinigt und man erhält die 5-Acylamino-imidazol-4-carboxamide, die direkt weiter umgesetzt werden.

10 mmol des 5-Acylamino-imidazol-4-carboxamids und 5,52 g (40 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 100 ml Methanol und 30 ml Wasser über Nacht refluxiert. Durch Zugabe von 2n Salzsäure wird auf pH 1 bis 2 angesäuert. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen, es werden 100 ml Wasser zugegeben und 2 mal mit je 100 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird einrotiert und der Rückstand durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gemisch) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Feste Rückstände werden aus Essigsäureethylester oder Essigsäureethylester/Diethylether umkristallisiert.

40

Methode B:

Zu einer Lösung von 3 mmol des 1-substituierten-5-amino-imidazol-4-carboxamids und 50 mg DMAP in 20 ml abs. Pyridin werden bei Raumtemperatur 3,3 mmol des entsprechenden Säurechlorids in wenig abs. THF getropft. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird noch ca. 5 Stunden bei 50°C gerührt (DC-Kontrolle). Der Ansatz wird eingedampft, der Rückstand wird in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit 20 ml 2 n HCl gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird eingedampft und der Rückstand durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gemisch) gereinigt. Man erhält die 5-Acylamino-imidazol-4-carboxamide, die direkt weiter wie bei Methode A beschrieben, umgesetzt werden.

50

Methode C:

2 mmol 1-substituiertes-5-amino-imidazol-4-carboxamids und 8 mmol des entsprechenden Esters werden in 20 ml einer Natriummethanolat-Ethanol-Lösung (hergestellt aus 0,23 g (10 mmol) Natrium und 20 ml absolutem Ethanol) 18 Stunden refluxiert. Nach dem Abkühlen wird mit Eisessig neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt und die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Feste Rückstände werden aus Essigsäureethylester oder Essigsäureethylester/Ether umkristallisiert.

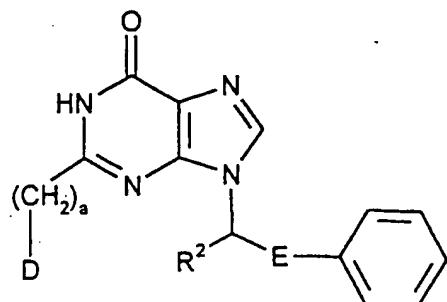
In den Tabellen 1 und 2 sind die nach Methode A, B oder C hergestellten Purin-6-one zusammengestellt.

Tabelle 1:

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	a	D	R <sup>2</sup>	E	Ausbeute (% d.Th)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>3)</sup>
1	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	63,5	135
2	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	61	173
3	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	58	164
4	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	59	194
5	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	41	151
6	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	69	196
7	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	61	0.54
8	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	31	152

55

Tabelle 1 - Fortsetzung

	Bsp.-Nr.	a	D	R <sup>2</sup>	E	Ausbeute (% d.Th)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>3)</sup>
5	9	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	19	107
10	10	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	44	150
15	11	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	51	125
20	12 <sup>2)</sup>	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	50	156
25	13 <sup>2)</sup>	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	27	130
30	14	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	81	171
35	15	2		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	68	187
40	16	2		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	48	135
45							
50							
55							

**Tabelle 1 - Fortsetzung**

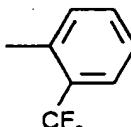
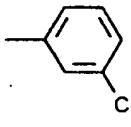
Bsp.-Nr.	a	D	R <sup>2</sup>	E	Ausbeute (% d.Th)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>3)</sup>
17	3		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	57	108
18	1		Iso-propyl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	56	154
19	1		Iso-propyl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	50	0,46
20	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	18,9	80
21	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	50	122
22	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	36	150
23	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	30,9	129
24	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	43,2	127

Tabelle 1 - Fortsetzung

5	Bsp.-Nr.	a	D	R <sup>2</sup>	E	Ausbeute (% d.Th)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>3)</sup>
10	25	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	29	0,55
15	26	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	41,5	160
20	27	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	43	160
25	28	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	77	0,52
30	29	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	22	0,45
35	30	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	36	157
40							
45							
50							

55

**Tabelle 1 - Fortsetzung**

Bsp.-Nr.	a	D	R <sup>2</sup>	E	Ausbeute (% d.Th)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>3)</sup>
31	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	60,7	200
32	1		Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	31,4	126

<sup>1)</sup> Kristallisiert aus Essigsäureethylester oder Essigsäureethylester / Ether

<sup>2)</sup> Nicht angesäuert

<sup>3)</sup> Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 10:1

30

35

40

45

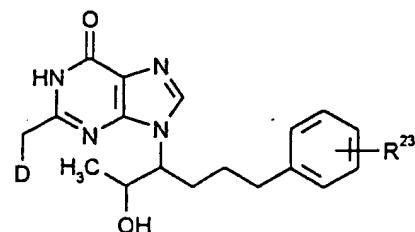
50

55

Tabelle 2

5

10



15

20

25

30

35

40

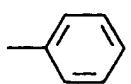
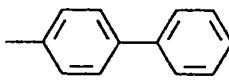
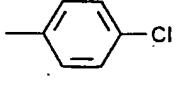
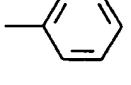
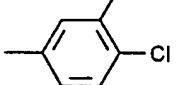
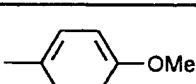
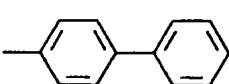
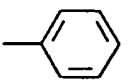
45

50

55

Bsp.-Nr.	D	<i>R</i> <sup>23</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. <sup>1)</sup> / <i>R</i> <sub>f</sub> <sup>2)</sup>
33		H	21	0,36
34		H	34	153
35		H	31	208
36		4-OMe	56,1	202
37		4-Me	32	191
38		4-Me	30	194
39		4-Me	31,6	213

**Tabelle 2 - Fortsetzung**

Bsp.-Nr.	D	R <sup>23</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>2)</sup>
40		4-Me	64,7	187
41		4-OMe	41,6	184
42		4-OMe	39,5	212
43		4-OMe	39,6	161
44		4-OMe	36,5	164
45		4-OMe	31	187
46		H	52,5	196
47		4-Cl	52,3	200

50

55

Tabelle 2 - Fortsetzung

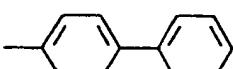
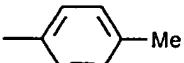
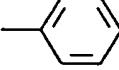
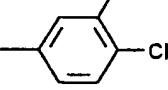
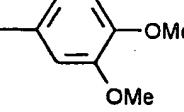
5	Bsp.-Nr.	D	R <sup>23</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>2)</sup>
10	48		4-Cl	55,3	199
15	49		4-Cl	53,2	207
20	50		4-Cl	49,7	209
25	51		4-F	38	168
30	52		4-OMe	38,6	179
35	53		4-F	20,2	175
40	54		H	59,6	198
45	55		H	47,7	160
50					

Tabelle 2 - Fortsetzung

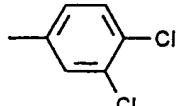
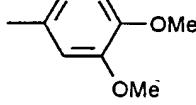
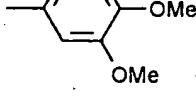
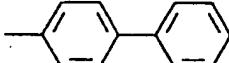
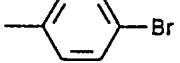
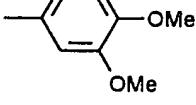
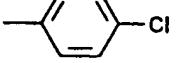
5	Bsp.-Nr.	D	R <sup>23</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>2)</sup>
10	56		4-Me	39,7	189
15	57		4-OMe	60	196
20	58		4-F	60	183
25	59		4-F	65,8	215
30	60		H	40	225
35	61		4-Cl	52,3	150
40	62		4-F	93,4	210
45					
50					

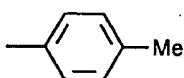
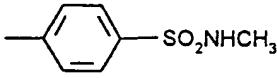
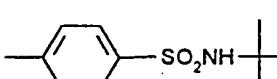
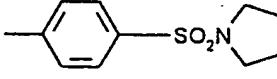
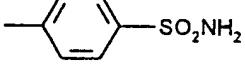
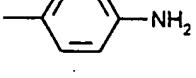
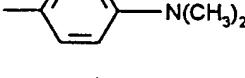
Tabelle 2 - Fortsetzung

5 Bsp.- Nr.	D	R <sup>23</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>2)</sup>
10 63		4-Cl	33	188
15 64		4-F	47,4	165
20 65		4-F	24,4	191
25 66 <sup>4)</sup>		H	9	0,25
30 67		H	28,2	0,38
35 68		H	25,4	0,42
40 69		H	44,1	191
45 70 <sup>3)</sup>		H	27,5	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = + 14,0 (c=1, DMSO)
	(+ Enantiomer)			

50

55

Tabelle 2 - Fortsetzung

Bsp.-Nr.	D	R <sup>23</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. <sup>1)</sup> / R <sub>f</sub> <sup>2)</sup>
71 <sup>3)</sup>	 (- Enantiomer)	H	26	$[\alpha]_D^{20} = -13,7$ (c=1, DMSO)
72		H	23,9	0,29
73		H	41	0,46
74		H	63,6	0,58
75		H	34,3	0,26
76 <sup>4)</sup>		H	55	0,51
77 <sup>4)</sup>		H	52,6	250 (Zers.)

<sup>1)</sup> Kristallisiert aus Essigsäureethylester oder Essigsäureethylester / Ether<sup>2)</sup> Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1<sup>3)</sup> Enantiomerentrennung durch Säulenchromatographie mit chiralem Trägermaterial<sup>4)</sup> Ansatz einrotiert und Rückstand ohne Ausschütteln direkt durch Flashchromatographie gereinigt.R<sub>f</sub>-Wert bestimmt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 + 1 % NH<sub>3</sub> als Laufmittel

Beispiel 78

9-(5-Phenyl-2-pentyl)-2-(4-p-methoxyphenylbenzyl)-purin-6-on

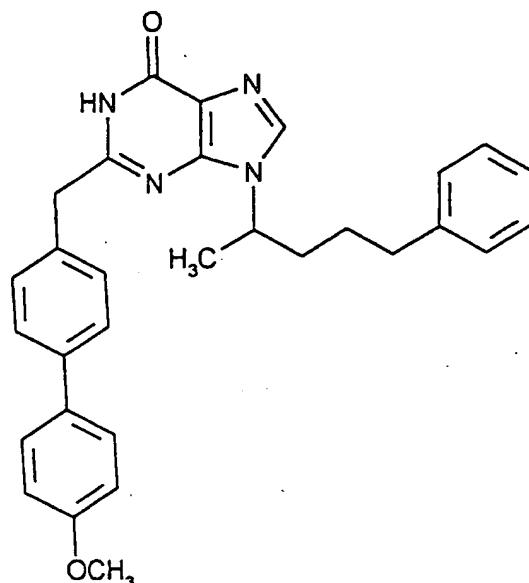
5

10

15

20

25



208 mg (0,46 mM) 9-(5-Phenyl-2-pentyl)-2-(4-bromobenzyl)-purin-6-on (Beispiel 6), 90 mg (0,59 mM) p-Methoxyphenylboronsäure und 210 mg Bis(triphenylphosphin)-palladium-II-chlorid werden in 10 ml abs. THF 1 h bei 70°C gerührt. Danach werden 0,65 ml 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und es wird 5 h refluxiert (DC-Kontrolle). Der Ansatz wird eingedampft und der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 30:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester / Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 161 mg (78,5%)

Fp.: 172°C

In analoger Weise wurden die in der Tabelle 3 aufgeführten Beispiele hergestellt:

40

45

50

55

**Tabelle 3:**

5

10

15

20

25

30

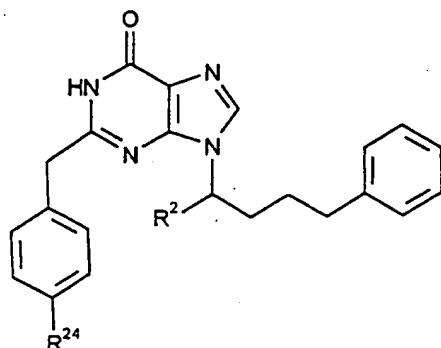
35

40

45

50

55



Bsp.-Nr.	$\text{R}^{24}$	$\text{R}^2$	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. / $R_f$
79		$\text{CH}_3$	27	170 <sup>1)</sup>
80		$\text{CH}_3$	69	193 <sup>2)</sup>
81		$\text{CH}_3$	68	128 <sup>1)</sup>
82		$\text{CH}_3$	54	178 <sup>1)</sup>

Tabelle 3 - Fortsetzung

5	Bsp.-Nr.	R <sup>24</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. / R <sub>f</sub>
10	83		CH <sub>3</sub>	79	199 <sup>1)</sup>
15	84 <sup>4)</sup>		CH <sub>3</sub>	67	0,33 <sup>3)</sup>
20	85 <sup>4)</sup>		Me   C(OH)C	41,8	191
25	86		Me   C(OH)C	49,6	209
30	87		Me   C(OH)C	76,8	200
35	88		Me   C(OH)C	35,6	185
40	89		Me   C(OH)C	43	182
45					
50					

**Tabelle 3 - Fortsetzung**

Bsp.-Nr.	$R^{24}$	$R^2$	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. / $R_f$
90			46	183
91			8	0,45 <sup>3)</sup>
92			41,6	200

<sup>1)</sup> Kristallisiert aus Essigsäureethylester / Ether<sup>2)</sup> Kristallisiert aus Ether<sup>3)</sup> Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 10:1

<sup>4)</sup> aus mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  als Katalysator

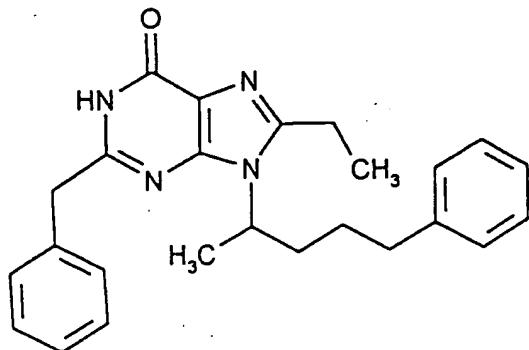
Beispiel 93

9-(5-Phenyl-2-pentyl)-8-ethyl-2-benzyl-purin-6-on

5

10

15



20        1,2 g (4 mmol) 1-(5-Phenyl-3-pentyl)-2-ethyl-5-amino-imidazol-4-carboxamid werden mit 240 mg (6 mmol) Natriumhydrid (60%) in 30 ml abs. THF und 10 ml abs. DMF 30 Minuten bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C werden 773 mg (5 mmol) Phenylsuccinylchlorid in 10 ml abs. THF zugetropft und über Nacht bei 20°C gerührt. Langsam werden 10 ml H<sub>2</sub>O, dann 10 ml 2 n HCl, dann 100 ml Essigsäureethylester zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (Kieselgel, Eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 50:1 -> 20:1) gereinigt.

R<sub>f</sub> = 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 10:1)

Ausbeute: 441 mg (26,4%)

440 mg (1,05 mmol) des acylierten Imidazol-carboxamids und 0,58 g (4,2 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Methanol und 5 ml H<sub>2</sub>O über Nacht refluxiert. Nach dem Abkühlen werden 10 ml 2 n HCl zugegeben, 2 x mit je 20ml 30        Essigsäureethylester ausgeschüttelt und die vereinigten Essigesterphasen 1 x mit Wasser und 1 x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird eingedampft und der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 30:1 -> 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 161 mg (38,3%)

R<sub>f</sub> = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 10:1)

35        In analoger Weise wurden die in der Tabelle 4 aufgeführten Beispiele hergestellt:

40

45

50

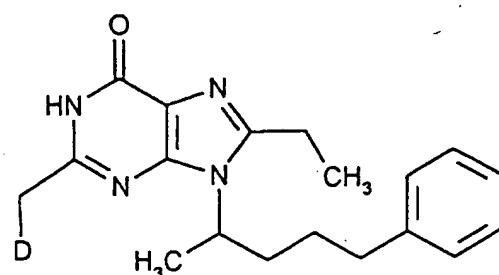
55

**Tabelle 4:**

5

10

15



20

25

30

35

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. / R <sub>f</sub> <sup>1)</sup>
94		59	0,35
95		39	0,32
96 <sup>2)</sup>		64	0,26

<sup>1)</sup> Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 10:1<sup>2)</sup> nicht mit HCl ausgeschüttelt

40

45

50

55

Beispiel 97

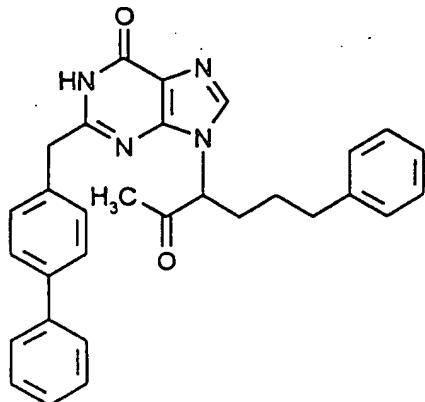
9-(6-Phenyl-2-oxo-3-hexyl)-2-(4-phenyl-benzyl)-purin-6-on

5

10

15

20



478 mg (1 mmol) 9-(6-Phenyl-2-hydroxy-3-hexyl)-2-(4-phenyl-benzyl)-purin-6-on (Bsp. 46) und 1,3 ml Triethylamin werden in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 3 ml DMSO gelöst und bei 0°C werden 0,7 g Pyridin/SO<sub>3</sub>-Komplex zugesetzt. Es wird 16 h bei 20°C gerührt und je einmal mit 10 ml 2-n HCl und 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird eingedampft und der Rückstand durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) gereinigt. Ausbeute: 425 mg (89,3 %), R<sub>f</sub> = 0,52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)

In analoger Weise werden die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

30

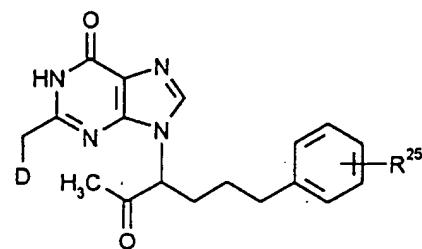
35

40

45

50

55

Tabelle 5

15	Bsp.-Nr.	D	R <sup>25</sup>	Ausbeute	R <sub>f</sub> <sup>1)</sup>
20	98	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Me	4-OMe	41,9	0,63
25	99	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F	H	76,6	0,59
30	100	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	H	50	0,56
35	101	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br	H	38,2	0,55
40	102	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	4-OMe	40	0,55
45	103	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub>	4-F	35	0,54
50					

Tabelle 5 - Fortsetzung

5

10

15

20

25

Bsp.-Nr.	D	R <sup>25</sup>	Ausbeute	R <sub>f</sub> <sup>1)</sup>
104		4-Cl	11,5	0,49
105		H	62,8	0,54
106		4-F	25	0,48

1) Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1

30

Beispiel 107

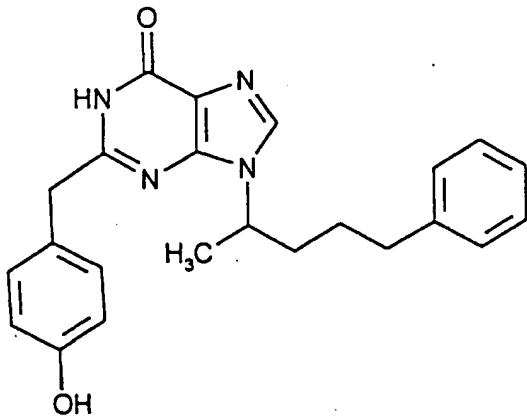
35

9-(5-Phenyl-2-pentyl)-2-(4-hydroxybenzyl)-purin-6-on

40

45

50



Zu 404 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in 5 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei -78°C 2,2 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 30 Minuten bei -78°C wird 2 Stunden bei 20°C gerührt. Da im Dünnschichtchromatogramm noch Ausgangssubstanz zu sehen war, wurden weitere 1,1 ml der 1 molaren BBr<sub>3</sub>-Lösung bei -78°C zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird auf -78°C gekühlt, und es werden 5 ml Methanol zugetropft. Der Ansatz wird eingedampft, der Rückstand in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und 2 x mit je 10 ml 10% NaOH-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten NaOH-Phasen werden durch Zugabe von konz. HCl-Lösung auf pH 1-2

angesäuert und 2 mal mit je 30 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigersterphasen werden eingedampft und der Rückstand durch Flashchromatographie (Kieselgel, Eluens  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  50:1 → 30:1) gereinigt.

Umkristallisation aus Essigsäureethylester / Ether.

Ausbeute: 250 mg (64,4%)

5 Fp.: 184°C

### Beispiel 108

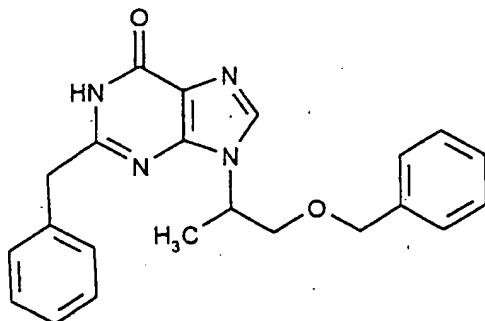
9-(1-Benzyl-2-propyl)-2-benzyl-purin-6-on

10

15

20

25



a) 22 g (0,22 mol) 2-Amino-2-cyano-acetamid und 37 ml Triethylorthoformiat werden 1 Stunde in 200 ml Acetonitril refluxiert. Dann werden 17,5 ml 2-Amino-1-propanol zugegeben und weitere 15 Minuten refluxiert. Nach dem Abkühlen wird eingeengt, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1) gereinigt. Die Ausbeute an kristallinem 5-Amino-1-(1-hydroxy-2-propyl)-imidazol-4-carboxamid beträgt 24,3 g (60 %).

30

35

40

45

50

b) 24 g (0,13 mol) der Verbindung aus Schritt a) werden mit 25 ml Acetanhydrid und 30 ml Pyridin in 100 ml als  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit ges. NaCl ausgeschüttelt, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester/Ether kristallisiert. Die Ausbeute an 5-Amino-1-(1-acetoxy-2-propyl)-imidazol-4-carboxamid beträgt 23,4 g (84,2 %).

c) 23 g (0,107 mol) der Verbindung aus Schritt b) und 1 g DMAP (Dimethylaminopyridin) werden in 100 ml Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 12,1 ml Phenylessigsäurechlorid in 20 ml abs. Toluol zugetropft und 30 Minuten bei 20°C gerührt. Danach wird 2 Stunden bei 60°C gerührt, eingedampft, 100 ml abs. Toluol zugegeben und wieder eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenechlorid gelöst und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Das Produkt kristallisiert aus der Methylenchloridphase aus, wird abgesaugt, getrocknet und ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt. Die Ausbeute an 5-Phenylacetylamino-1-(1-acetoxy-2-propyl)-imidazol-4-carboxamid beträgt 12,8 g (36 %).

d) 12,8 g (38,5 mmol) der Verbindung aus Schritt c) und 6,2 g (155 mmol) NaOH werden in 100 ml eines Methanol/Wasser-Gemisches (1:1) 3 Stunden refluxiert. Nach dem Abkühlen wird mit 10 % HCl angesäuert und 2 mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Essigersterphasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester/Ether umkristallisiert. Die Ausbeute an 9-(1-Hydroxy-2-propyl)-2-benzyl-purin-6-on beträgt 6,2 g (55,2 %), Fp.: 192°C.

55

e) 576 mg (2 mmol) des Purin-6-ons aus Schritt d) und 200 mg NaH (60%ig) werden in 30 ml abs. THF 30 Minuten refluxiert. Nach dem Abkühlen werden bei 20°C 0,3 ml (2,4 mmol) Benzylchlorid in wenig abs. THF zugetropft und 16 Stunden gerührt. Es werden 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zugetropft, dann wird eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird mit 2 n HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  40:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether kristallisiert. Ausbeute 510 mg (67,5 %), Fp. 149°C.

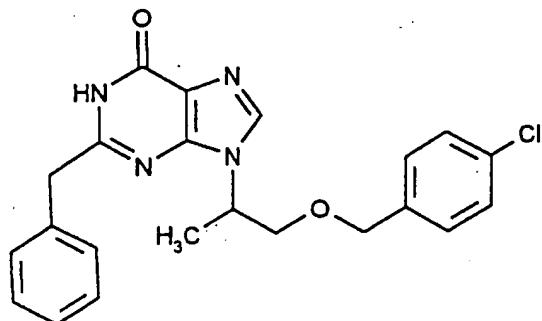
Beispiel 109

9-(1-p-Chlorbenzyloxy-2-propyl)-2-benzyl-purin-6-on

5

10

15



25

30

35

40

45

50

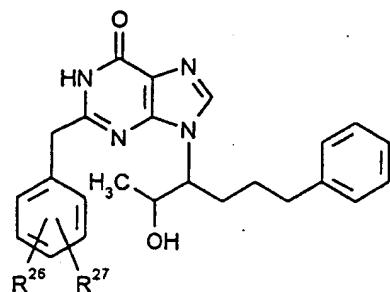
55

Tabelle 6:

5

10

15



20

25

30

35

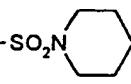
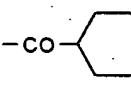
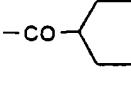
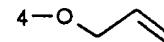
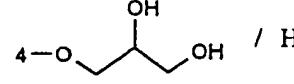
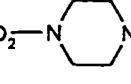
40

45

50

55

Bsp.-Nr.	R <sup>26</sup> / R <sup>27</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	F°C / R <sub>F</sub>
110	4-NH-COCH <sub>3</sub> / H	44	236 <sup>1)</sup>
111	4-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> / H	60,6	0,28 <sup>3)</sup>
112	4-NH-COCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> / H	34	201 <sup>1)</sup>
113	4-SO <sub>2</sub> N(cyclohexyl)-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / H	46,2	0,5 <sup>3)</sup>
114	4-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / H	31	0,16 <sup>4)</sup>
115	4-NH-CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / H	59	0,46 <sup>5)</sup>
116	4-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH / H	15,2	0,29 <sup>3)</sup>
117	4-SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> / H	19,8	0,48 <sup>3)</sup>

Bsp.-Nr.	R <sup>26</sup> / R <sup>27</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	F°C / R <sub>F</sub>
5			
118	4 — SO <sub>2</sub> N  / H	64,5	0,32 <sup>4)</sup>
10			
119	4-NH-CONH <sub>2</sub> / H	89	0,27 <sup>4)</sup>
120	4-NH-CHO / H	28	0,37 <sup>5)</sup>
15			
121	4-NH-CO  / H	13,2	0,46 <sup>5)</sup>
20			
122	4-NH-CO  / H	36,5	0,4 <sup>5)</sup>
25			
123	4-NH-CO-NHCH <sub>3</sub> / H	67,3	225 <sup>1)</sup>
124	4-SO <sub>2</sub> NH-COCH <sub>3</sub> / H	25,5	0,38 <sup>4)</sup>
125	4-NH-CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	12,2	0,39 <sup>5)</sup>
30			
126	4-SO <sub>2</sub> NH-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> / H	6,2	0,25 <sup>4)</sup>
127	4-O  / H	78,6	174 <sup>1)</sup>
35			
128	4-O  / H	55,5	0,25 <sup>4)</sup>
40			
129	3-SO <sub>2</sub> -N  / 4-OCH <sub>3</sub>	25,2	0,3 <sup>3)</sup>
45			
130	4-SO <sub>2</sub> NH-CONHCH <sub>3</sub>	17,4	0,39 <sup>4)</sup>
131	4-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	47,9	146 <sup>1)</sup>
132	4-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H <sup>7)</sup>	93	0,37 <sup>3)</sup>

50

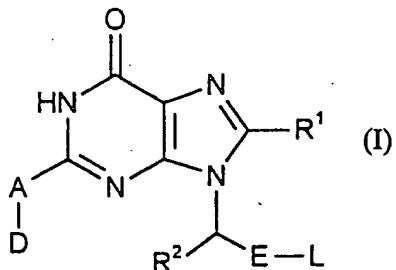
55

Bsp.-Nr.	$R^{26}$ / $R^{27}$	Ausbeute (% d.Th.)	$F^\circ C$ / $R_F$
133		40,9	0,23 <sup>4)</sup>
134		37,6	0,29 <sup>3)</sup>
135		44,9	0,14 <sup>3)</sup>
136	3-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> / 4-OCH <sub>3</sub>	56,5	0,23 <sup>3)</sup>
137		61	0,37 <sup>3)</sup>
138		54	0,16 <sup>3)</sup>
139	3-NO <sub>2</sub> / 4-OH	56,5	146°C <sup>1)</sup>
140	3-NO <sub>2</sub> / 4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	57	180°C <sup>1)</sup>
141	3-NH <sub>2</sub> / 4-OCH <sub>3</sub>	58	187°C <sup>1)</sup> (Zers.)
142	3-NH <sub>2</sub> / 4-OH	31,5	152°C <sup>1)</sup> (Zers.)
143	3-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> / 4-OCH <sub>3</sub>	63	132°C <sup>1)</sup>
144	3-NH-COCH <sub>3</sub> / 4-OCH <sub>3</sub>	54,5	0,42 <sup>3)</sup>
145	3-NH-COCH <sub>3</sub> / 4-OH	33,6	0,45 <sup>3)</sup>

- 1) Kristallisiert aus Essigsäureethylester / Ether  
 2) Kristallisiert aus Ether  
 5 3) Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  10:1  
 4) Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  7:1  
 10 5) Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 10:1 + 1 %  $\text{NH}_3$   
 6) Hergestellt durch Verseifung des entsprechenden Esters Beispiel 113  
 7) Hergestellt durch Verseifung des entsprechenden Esters Beispiel 131  
 15 8) Hergestellt durch Verseifung des entsprechenden Esters Beispiel 137

**Patentansprüche**

- 20 1. Purin-6-on-derivate der allgemeinen Formel (I)

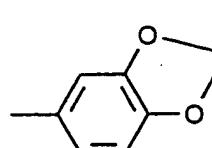


- 35 in welcher
- R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,
- 40 R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder -OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> substituiert ist,  
worin
- 45 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Formyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)<sub>a</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> substituiert ist,  
worin
- 50 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 55 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Formyl, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
oder

	$R^3$ und/oder $R^4$	geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder
5		
	$R^3$ und/oder $R^4$	einen Rest der Formel $-(CO)_b-T-NR^8R^9$ , $-CO-R^{10}$ , $-SO_2R^{11}$ oder $-SO_2NR^{12}R^{13}$ bedeuten, worin
10	b	die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist
	T	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet oder im Fall $b \neq 0$ auch eine Bindung bedeuten kann,
15	$R^8$ und $R^9$	die oben angegebene Bedeutung von $R^6$ und $R^7$ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind
	$R^{10}$	einen gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls auch über die N-Funktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl oder Hydroxy substituiert sein kann,
20		
25	$R^{11}$	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
	$R^{12}$ und $R^{13}$	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
30	$R^3$ und $R^4$	gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O oder einen Rest $-NR^{14}$ enthalten kann, und der gegebenenfalls durch Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, worin
35		
40	$R^{14}$	Wasserstoff, Carbonyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, und
45	$R^5$	Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	A	für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,
50	D und L	gleich oder verschieden sind und für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(V)_c-NR^{15}R^{16}$ und/oder $-OR^{17}$ substituiert sind, worin
55	c	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

- V einen Rest der Formel -CO oder -SO<sub>2</sub> bedeutet,
- R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,
- 5 R<sup>17</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
10 und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclo-  
15 rus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl; Alkoxy oder Alkoxy-  
carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel (V)<sub>d</sub> - NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> substituiert sind,  
worin
- d die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 20 R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- V' die oben angegebene Bedeutung von V hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
und/oder  
25 die unter D aufgeführten Ringsysteme  
gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> substituiert ist,  
30 worin
- R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,  
oder
- 35 D für einen Rest der Formel
- 40
- 
- steht  
45 und
- E für einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-Y-Z- steht,  
worin
- 50 Y eine Bindung oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,
- Z eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
und deren Tautomere und Salze.
- 55 2. Purin-6-on-derivate der Formel nach Anspruch 1, in welcher
- R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

	<b>R<sup>2</sup></b>	für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel -NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup> oder O-SO <sub>2</sub> -R <sup>5</sup> substituiert ist, worin
5		
10	<b>R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup></b>	gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(CO) <sub>a</sub> -NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup> substituiert ist, worin
15	<b>a</b>	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
20	<b>R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup></b>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Formyl, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
25	<b>R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup></b>	geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder
30	<b>R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup></b>	einen Rest der Formel -(CO) <sub>b</sub> -T-NR <sup>8</sup> R <sup>9</sup> , -CO-R <sup>10</sup> , -SO <sub>2</sub> R <sup>11</sup> oder -SO <sub>2</sub> NR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> bedeuten, worin
35	<b>b</b>	die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist
40	<b>T</b>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet oder im Fall b ≠ 0 auch eine Bindung bedeuten kann,
45	<b>R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup></b>	die oben angegebene Bedeutung von R <sup>6</sup> und R <sup>7</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind
50	<b>R<sup>10</sup></b>	Morpholinyl, Imidazolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl bedeutet, die gegebenenfalls, auch über die N-Funktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Carboxyl, Benzyloxycarbonyl oder Hydroxy substituiert sein können,
55	<b>R<sup>11</sup></b>	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
	<b>R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup></b>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
	<b>R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup></b>	gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl-, Morphinyl-, Imidazolyl-, Piperidinyl-, Piperazinylring bilden, die, gegebenenfalls auch über die Stickstofffunktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, das seinerseits durch Carboxy, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und

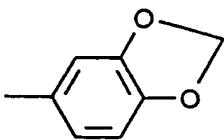
	$R^5$	Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	A	für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,
5	D und L	gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Indolyl oder Furyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel - $(V)_cNR^{15}R^{16}$ und/oder -OR <sup>17</sup> substituiert sind, worin
10	c	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
15	V	einen Rest der Formel -CO oder -SO <sub>2</sub> bedeutet,
	$R^{15}$ und $R^{16}$	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von $R^3$ und $R^4$ haben,
20	$R^{17}$	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrryl oder Pyrimidyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V') <sub>d</sub> NR <sup>18</sup> R <sup>19</sup> substituiert sind, worin
25	d	die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
	V'	die oben angegebene Bedeutung von V hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
30	$R^{18}$ und $R^{19}$	die oben angegebene Bedeutung von $R^3$ und $R^4$ haben, und/oder die unter D aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR <sup>20</sup> R <sup>21</sup> substituiert ist, worin
35	$R^{20}$ und $R^{21}$	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von $R^3$ und $R^4$ haben, oder D für einen Rest der Formel
40		
45		
50		 <p>steht,</p>
55	E	für einen Rest der Formel -CH <sub>2</sub> -Y-Z- steht, worin
	Y	eine Bindung oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,

- Z eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren Tautomere und Salze.
- 5 3. Purin-6-on-derivate der Formel nach Anspruch 1, in welcher
- R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
- 10 R<sup>2</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder O-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> substituiert ist, worin
- 15 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Wasserstoff, Formyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)<sub>a</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> substituiert ist, worin
- 20 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 25 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Formyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- 30 R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist oder
- 35 R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> einen Rest der Formel -(CO)<sub>b</sub>-T-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -CO-R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> bedeuten, worin
- 40 b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist
- T geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet oder im Fall b ≠ 0 auch eine Bindung bedeuten kann,
- 45 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind
- 50 R<sup>10</sup> Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl bedeutet, die, gegebenenfalls auch über die N-Funktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyloxycarbonyl, Carboxyl oder Hydroxy substituiert sein können,
- R<sup>11</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
- 55 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl-, Morphinyl-, Imidazolyl, Piperidinyl-

oder Piperazinylring bilden, die, gegebenenfalls auch über die Stickstofffunktion, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, das seinerseits durch Carboxy, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und

- 5            R<sup>5</sup>            Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10          A            für eine Ethenyl (-Vinyl) oder eine Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, worin
- 15          D und L      gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Indolyl oder Pyridyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Carboxy, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V)<sub>c</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> und/oder -OR<sup>17</sup> substituiert sind, worin
- 20          c            eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 25          V            einen Rest der Formel -CO oder -SO<sub>2</sub> bedeutet,
- 30          R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>    gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,
- 35          R<sup>17</sup>            Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Phenyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(V')<sub>d</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> substituiert sind, worin
- 40          d            die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 45          V'            die oben angegebene Bedeutung von V hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 50          R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup>    die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben, und/oder
- 55          D            gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> substituiert ist, worin
- 50          R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup>    gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben,
- D            für einen Rest der Formel

5



10

E für einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-Y-Z- steht,  
worin

15

Y eine Bindung oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,

Z eine Alkylenkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet

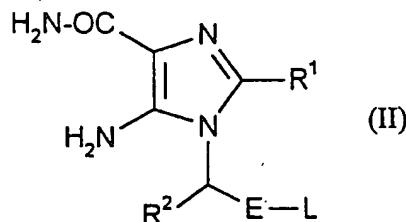
und deren Tautomere und Salze.

20 4. Purin-6-on-derivate nach Anspruch 1 bis 3 zur therapeutischen Anwendung.

5. Verfahren zur Herstellung von Purin-6-on-derivaten nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

25



30

35 in welcher  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, E und L die angegebene Bedeutung haben,  
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

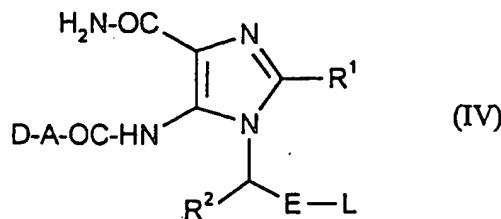
40

D-A-CO-Cl (III)

45

in welcher  
A und D die angegebene Bedeutung haben,  
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base,  
in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

50



55

55 in welcher  
A, D, E, L, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben,  
überführt,

und in einem zweiten Schritt in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base cyclisiert,  
oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemein n Formel (V)

5



(V)

in welcher

D und A die oben angegebene Bedeutung haben und

10 R<sup>22</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht

in Alkoholen und in Anwesenheit einer Base direkt umsetzt

und gegebenenfalls die unter R<sup>2</sup> aufgeführten Substituenten durch Acylierung, Oxidation und/oder Azidaus-

tausch einführt bzw. derivatisiert,

15 und ebenso die oben unter D und L aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden einführt und/oder variiert.

15

6. Arzneimittel enthaltend Purin-6-on-derivate nach Anspruch 1 bis 3.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Urogenitalsystems.
- 20 8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Purin-6-on-derivate gegebenenfalls mit Hilfe von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 25 9. Verwendung von Purin-6-on-derivaten nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Urogenitalsystems.

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 96 11 7155

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
A	EP-A-0 178 178 (WARNER-LAMBRT COMPANY) * Seite 63 - Seite 76; Ansprüche *	1-10	C07D473/00 A61K31/52
A	WO-A-88 03923 (THE USSR CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY) * Seite 17; Ansprüche *	1-10	
A	US-A-4 451 478 (LIONEL N. SIMON ET AL) * das ganze Dokument *	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	7. Februar 1997	Luyten, H	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldeatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	